


PRODUCTION OF ASYMMETRIC PRIMARY AMINE CONTAINING FLUORINE

Patent number: JP10182578
Publication date: 1998-07-07
Inventor: BADIM A SOROSHONOK; ONO TAIZO; ABE TAKASHI
Applicant: AGENCY IND SCIENCE TECHN
Classification:
- **international:** C07C251/16; C07B43/04; C07C249/02; C07M7/00
- **european:** C07C209/62; C07C249/02
Application number: JP19960355198 19961219
Priority number(s): JP19960355198 19961219

Also published as: US 5939588 (A1)**Report a data error here****Abstract of JP10182578**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for simply producing the subject compound useful as a key intermediate of an medicine, an agrochemical, further a liquid crystal, etc., or an optical purity determining reagent by performing an asymmetric transamination by using a specific organic base as a solvent. **SOLUTION:** This method for producing an asymmetric primary amine containing fluorine is constituted by dissolving a carbonyl compound containing fluorine and expressed by formula I (Rf of a 1-16C perfluorollakyl; R is a 1-16 alkyl or an aralkyl) preferably in an aromatic hydrocarbon-based solvent such as benzene, toluene and xylene, adding (R)- or (S)-1-phenylethylamine, reforming a dehydration condensation reaction at a room temperature of at a reflux temperature to form a Schiff-base, performing a [1,3] proton shift reaction by adding an organic base such as triethylemine at a temperature not developing a racemization reaction (preferably at a room temperature to approximately 60 deg.C), and performing an asymmetric transamination reaction like by an enzyme, by hydrolyzing the obtained tautomeric imine by using preferably 2-4N HCl under a condition not developing the racemization to produce an objective compound expressed by formula II.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-182578

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月7日

| | | |
|---------------------------|------|----------------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | F I |
| C 0 7 C 251/16 | | C 0 7 C 251/16 |
| C 0 7 B 43/04 | | C 0 7 B 43/04 |
| C 0 7 C 249/02 | | C 0 7 C 249/02 |
| // C 0 7 M 7:00 | | |

審査請求 有 請求項の数 1 F D (全 8 頁)

| | | | |
|-----------|------------------|------------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平8-355198 | (71) 出願人 | 000001144 工業技術院長 東京都千代田区霞が関1丁目3番1号 |
| (22) 出願日 | 平成8年(1996)12月19日 | (72) 発明者 | ヴァディム エー ソロシヨノク 愛知県名古屋市北区西志賀町1丁目108番地 第1まどかコーポ3F 303号 |
| | | (72) 発明者 | 小野 泰蔵 岐阜県多治見市小名田町6丁目324番地 |
| | | (72) 発明者 | 阿部 隆 愛知県春日井市押沢台7丁目6番地4 |
| | | (74) 指定代理人 | 工業技術院名古屋工業技術研究所長 |

(54) 【発明の名称】 不斉な含フッ素一級アミンの製造法

(57) 【要約】

【課題】 含フッ素カルボニル化合物の不斉な含フッ素一級アミンへの新規な交換反応を提供する。

【解決手段】 含フッ素カルボニル化合物と不斉な一級アミンである (S) - または (R) - 1-フェニルエチルアミンとの縮合したシッフ塩基を適当な有機塩基の存在下に処理することで、酵素類似のトランスアミノ化反応を不斉に行わせて得られる互変異性体イミンを加水分解して、不斉な含フッ素一級アミンを製造する。

【効果】 不斉なトランスアミノ化反応を用いる事により、含フッ素カルボニル化合物を出発原料として、不斉な含フッ素一級アミンを光学収率、化学収率共に高い収率で、しかも温和な条件で容易に合成することが出来る。得られる不斉含フッ素一級アミンは、医薬、農薬などの合成中間体として重要である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 含フッ素カルボニル化合物と (S) - または (R) - 1-フェニルエチルアミンから誘導される含フッ素イミンを適当な有機塩基で処理した後に加水分解することにより、酵素反応類似の不斉トランスアミノ化反応を行うことを特徴とする、含フッ素カルボニル化合物から不斉な含フッ素アミン化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、含フッ素カルボニル化合物の不斉な含フッ素アミンへの新規な変換反応を提供するものである。さらに詳しく言えば、本発明は、含フッ素カルボニル化合物と不斉なアミンである (S) - または (R) - 1-フェニルエチルアミンとの縮合したシッフ塩基を適当な有機塩基の存在下に処理することで、酵素類似のトランスアミノ化反応を不斉に行わせて得られる互変異性化イミンを加水分解して、不斉な含フッ素アミンを製造する一般的合成法を提供するものである。得られる不斉な含フッ素アミンは、それ自体で生理活性を有するものも知られているが、さらに医薬、農薬、さらには液晶などの鍵中間体として重要である。また、光学純度決定試薬としての利用は、すでに知られている。

【0002】

【従来の技術】 トランスアミノ化反応は、生物界には広く存在するトランスアミナーゼによって行える事が知られている。実際、アミノ酸及び生体内アミンの生合成で重要な役割を果たしており、合成的手段としても有用であるが、酵素反応である事から、基質に大きな制限があり一般的な反応とはなり得なかった。しかしながら、後記する一般式 (1) で表される含フッ素カルボニル化合物では、ベンジルアミンとの反応で得られるエナミンをトリエチルアミンのような有機塩基の存在下で [1, 3] プロトンシフト反応を行う事で、対応するアルジミンが得られる事が、最近、ソロシヨノクらによって報告されて以来、この反応を応用したトランスアミノ化反応が含フッ素アミン化合物の一般合成法として有用である事が認識されるようになった (Tetrahedron Lett., Vol. 35, No. 19, pp. 3119-3122, 1994; Tetrahedron, Vol. 52, No. 20, pp. 6953-6964, 1996; ibid. Vol. 52, No. 47, 14701-14712, 1996; Synlett., No. 9, pp. 919-921, 1996; J. Org. Chem., Vol. 61, No. 19, 6563-6569, 1996)。

【0003】 また、アミノメチルピリジンを用いるトランスアミノ化反応については、最近の特許文献に詳しく述べられている。このような [1, 3] プロトンシフト反応を利用した酵素類似のトランスアミノ化反応は、含フッ素アミン合成の一般合成法として広く適用出来ることが認識されるようになった。しかしながら、本 [1, 3] プロトンシフト反応を不斉なアミンを用いて行う方

法は、(一) - シンコニジンを使った報告が一例あるだけで (Tetrahedron Lett., Vol. 35, No. 28, pp. 5063-5064, 1994)、その他には全く知られていない。含フッ素アミンは、医薬、あるいは農薬の中間体として、さらには光学純度決定試薬として用いられることから、不斉な含フッ素アミンに対する要望が高い。しかしながら、従来は、ラセミ体より光学分割することで得ていたため、非常に高価なものであった。このような背景から、簡便な含フッ素アミンの合成方法の出現が要望されていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 このような状況下にあつて、本発明者らは、上記従来技術に鑑みて、不斉なトランスアミノ化反応を開発することを目標として種々研究を進める中で、不斉な (R) - または (S) - 1-フェニルエチルアミンに注目し、鋭意努力を重ねた結果、適当な有機塩基を溶媒として反応を行うことで、ラセミ化を起こすことなく目的とする不斉なトランスアミノ化反応を行えることを見出した。本発明者らは、これらの知見を踏まえて本発明を完成するに至った。本発明の目的は、不斉トランスアミノ化反応を開発し、不斉な含フッ素アミンの一般合成法を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 前記課題を解決するための本発明は、含フッ素カルボニル化合物の (R) - または (S) - 1-フェニルエチルアミンとのシッフ塩基を適当な有機塩基で処理してラセミ化を起こさせることなく [1, 3] プロトンシフト反応を行い、得られた互変異性体イミンをラセミ化させることなく加水分解することを特徴とする、含フッ素カルボニル化合物から不斉な含フッ素アミンを製造する方法、である。本発明は、含フッ素カルボニル化合物が炭素数が 1 から 16 の直鎖または分岐鎖のフルオロアルキル基含有化合物である前記の、含フッ素カルボニル化合物から、不斉トランスアミノ化反応を用いて不斉な含フッ素アミン化合物を製造する方法、また、(R) - または (S) - 1-フェニルエチルアミンを用いる前記の、含フッ素カルボニル化合物から不斉な含フッ素アミン化合物を製造する方法、を望ましい態様とするものである。

【0006】

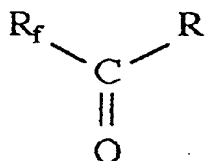
【発明の実施の形態】 次に、本発明についてさらに詳述する。前記のように、本発明は、含フッ素カルボニル化合物の (R) - または (S) - 1-フェニルエチルアミンとのシッフ塩基を、適当な有機塩基と処理することでラセミ化を起こすことなく [1, 3] プロトンシフト反応を行った後に加水分解することにより、酵素反応類似の不斉トランスアミノ化反応を行い、還元剤を使用しない温和な条件下で含フッ素カルボニル化合物から不斉な含フッ素アミン化合物を製造する一般的合成方法、に関するものである。ここで、含フッ素カルボニル化合物とし

ては、特に限定されるものではなく適宜の化合物を使用することが出来るが、好適なものをあげれば、次の一般式(1)で表される化合物が例示される。また、含フッ素アミン化合物としては、次の一般式(2)で表される第一級アミン化合物が代表的なものとして例示されるが、本発明の方法は、これらの化合物に限らず、他の化合物についても同様に適用することが可能である。

【0007】次に、本発明の方法について、代表的な化合物を例にあげて説明する。すなわち、本発明は、その好適な例をあげれば、下記の一般式(1)

【0008】

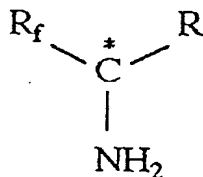
【化1】



【0009】(式中R_fは、炭素数が1から16の直鎖または分岐のペルフルオロアルキル基を、Rは、炭素数が1から16の直鎖または分岐のアルキル基、もしくは、アラルキル基を示す。ペルフルオロアルキル基とは、炭化水素基の全ての水素をフッ素原子で置換したものである。)で表される化合物を適当な溶媒の存在下で(R)-または(S)-1-フェニルエチルアミンと縮合させてシッフ塩基とした後、適当な有機塩基と処理してラセミ化を起こさせることなく〔1, 3〕プロトンシフト反応を行い、得られた互変異性体イミンをラセミ化しない条件で加水分解することで、酵素類似の不斉トランスアミノ化反応を行い、下記の一般式(2)

【0010】

【化2】



【0011】(式中R_fは、炭素数が1から16の直鎖または分岐のペルフルオロアルキル基を、Rは、炭素数が1から16の直鎖または分岐のアルキル基、もしくは、アラルキル基を示す。ペルフルオロアルキル基とは、炭化水素基の全ての水素をフッ素原子で置換したものである。)で表される不斉な含フッ素アミン化合物を製造する一般的合成方法を提供するものである。

【0012】本発明において、出発原料である含フッ素カルボニル化合物は、市販で手に入るものが多くあるが、市販されていないものについては、文献既知の方法で容易に合成される(J. Am. Chem. Soc., Vol. 72, 5409, 1950)。得られた含フッ素カルボニル化合物を適当な溶媒、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,

2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、または、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリムなどのようなエーテル系溶媒、さらに好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素系溶媒に溶解し、これに等量のまたは、過剰量の(R)-または(S)-1-フェニルエチルアミンを加えて後、室温、または、還流温度で反応を行うことで、脱水縮合させて対応するシッフ塩基を得る。溶媒を留去して得た残滓にDabco (1,4-Diazabicyclo [2, 2, 2]octane)、DBU (1,8-Diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-ene)、DBN (1,5-diazabicyclo [4, 3, 0] non-5-ene)、トリエチルアミンなどの有機塩基を加えてラセミ化が起こらない温度で、〔1, 3〕プロトンシフト反応を行う。最適な温度及び時間は基質のシッフ塩基によって変化するが、好ましくは、室温から60度程度の範囲が使用される。使用出来る塩基については、上述の塩基と同程度の塩基性を有する有機塩基であれば使用が可能と考えられるが、後記する実施例では、DBUが良い結果を与えた。実施例以外の基質については、そのつど適当な条件を見つけることは、通常の化学者にとって容易に行えることである。また、加える有機塩基の量は基質に対して0.1-1.0等量程度であるが、好ましくは、1から2等量程度を用いる。薄層クロマトグラフィーまたは、NMRで反応が完結したことを確認後、トリエチルアミンを有機塩基として用いた場合には、減圧下で留去し、DBUを用いた場合にはシリカゲルカラムを通過して除去することで、不斉な互変異性イミンを得る。得られた不斉イミンを加水分解すれば、不斉な含フッ素アミンが得られる。加水分解には、塩酸、硫酸、硝酸などの酸が使用出来る。また、酸の濃度としては、1Nから6Nまでが使用出来るが、望ましくは2-4Nの塩酸が用いられる。最終生成物の単離は、抽出、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー、再結晶など通常の有機合成化学的手法で容易に行える。尚、前記一般式に記載の化合物は、好適な例としてあげたものであり、本発明の方法は、これらの化合物に限らず、他の含フッ素カルボニル化合物から対応する不斉な含フッ素アミン化合物を製造することが適宜可能であり、本発明は、含フッ素カルボニル化合物から不斉な含フッ素アミンを製造する一般的合成反応として使用することが可能である。

【0013】

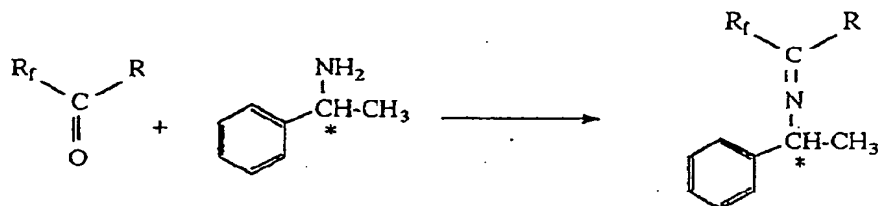
【実施例】次に、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの例によってなんら限定されるものではない。尚、以下の実施例において、不斉トランスアミノ化した化合物の生成は、NMR及びMSで確認した。生成物の鏡像体過剰率(ee)については、キラルカラム(SUMICHIRAL OA-4500)を用いたHPLCにより求めた。また、得られた不斉な含フッ素アミンの絶対配置は、旋光度の測定によって文献値と比較して行った。それらのデータを合わせて

記載する。収率はすべて単離収率である。尚、 ^1H 、 ^{19}F 及び ^{13}C -NMRは、それぞれ299.95、282.24及び75.42 MHzの磁場強度で測定を行った。原料のシッフ塩基の合成については、以下の一般

式(3)で表される。

【0014】

【化3】



【0015】参考例1

シッフ塩基、(S)-N-(1-フェニル-2,2,2-トリフルオロエチリデン)-1-フェニルエチルアミン, 1a

50ml容のナスフラスコにトリフルオロメチルフェニルケトン(348mg, 2mmol)と(S)-1-フェニルエチルアミン(242mg, 2mmol)を取り、20mlのベンゼンを加えディーンスターク管を装着し、還流させた。反応終了後、溶媒をエバポレーターで除き、収率82%で1aを得た。Rf 0.45 (hex/AcOEt=4:1) ^1H NMR d 1.44 (d, 3H, J=6.6 Hz), 4.54 (q, 1H, J=6.6 Hz), 7.17-7.35 (m, 8H), 7.47-7.50 (m, 2H); ^{19}F NMR d -71.63 (s). ^{13}C NMR d 24.53 (s), 61.38 (s), 119.77 (q, JCF=278.8 Hz), 126.45 (s), 127.24 (s), 127.60 (s), 128.61 (s), 128.77 (s), 130.02 (s), 130.56 (s), 143.76 (s), 156.58 (q, JCF=33.2 Hz). MS 277 (M, 7.6), 262 (M-Me, 2.1), 105 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₁₄F₃N: C, 69.31; H, 5.09; N, 5.05; F, 20.55. Found: C, 69.43; H, 5.19; N, 5.05; F, 20.33.

【0016】参考例2

シッフ塩基、(S)-N-(1,1,1-トリフルオロ-3-フェニルイソプロピリデン)-1-フェニルエチルアミン, 1b

1aと同様にして収率98%で1bを得た。Rf 0.45 (hex/AcOEt=4:1) ^1H -NMR (CDCl₃) d 1.43 (d, 3H, J=6.6 Hz), 3.83 (AB, 2H, J=15.6 Hz), 4.83 (q, 1H, J=6.6 Hz), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 8H); ^{19}F NMR d -72.70

(s); ^{13}C NMR d 24.42 (s), 33.19 (s), 60.29 (s), 119.95 (q, JCF=279.4 Hz), 126.49 (s), 127.08 (s), 127.26 (s), 128.24 (s), 128.58 (s), 128.95 (s), 134.22 (s), 143.53 (s), 155.49 (q, JCF=32.5 Hz). MS 291 (M, 0.8), 276 (M-Me, 0.8), 105 (100). Anal. Calcd for C₁₇H₁₆F₃N: C, 70.09; H, 5.54; N, 4.81; F, 19.56. Found: C, 69.98; H, 5.55; N, 4.78; F, 19.61.

【0017】参考例3

シッフ塩基、(S)-N-(1,1,1-トリフルオロイソプロピリデン)-1-フェニルエチルアミン, 1c
1aと同様にして収率74%で1cを得た。Rf 0.46 (hex/AcOEt=4:1) ^1H -NMR (CDCl₃) d 1.49 (d, 3H, J=6.6 Hz), 2.03 (s, 3H), 4.71 (q, 1H, J=6.6 Hz), 7.25-7.38 (m, 5H); ^{19}F NMR d -75.23 (s); ^{13}C NMR d 12.65 (s), 24.31 (s), 59.93 (s), 119.87 (q, JCF=278.5 Hz), 126.46 (s), 127.20 (s), 128.62 (s), 143.75 (s), 154.60 (q, JCF=33.4 Hz). MS 215 (M, 1.8), 200 (M-Me, 2.1), 105 (100).

【0018】参考例4

シッフ塩基、(S)-N-(1,1,1-トリフルオロイソブチリデン)-1-フェニルエチルアミン, 1d
1aと同様にして収率69%で1dを得た。Rf 0.49 (hex/AcOEt=4:1) ^1H -NMR (CDCl₃) d 1.14 (tq, 3H, J=7.8 Hz, J=0.6 Hz), 1.52 (d, 3H, J=6.6 Hz), 2.58 (q, 2H, J=7.8 Hz), 4.82 (q, 1H, J=6.6 Hz)

z), 7.24-7.41 (m, 5H); ^{19}F NMR δ -73.20 (s); ^{13}C NMR δ 11.28 (s), 20.45 (s), 24.87 (s), 59.35 (s), 120.18 (q, $J_{\text{CF}}=279.4$ Hz), 126.37 (s), 127.20 (s), 128.60 (s), 144.01 (s), 158.79 (q, $J_{\text{CF}}=33.8$ Hz). MS 229 (M, 1.2), 214 (M-Me, 1.8), 105 (100).

【0019】参考例5

シッフ塩基(S)-N-(5, 5, 5, 4, 4, 3, 3-ヘプタフルオロ-2-ベンチリデン)-1-フェニルエチルアミン, 1e

1aと同様にして収率57%で1eを得た。Rf 0.46. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.48 (q, 3H, $J=6.6$ Hz), 2.05 (t, 3H, $J=0.9$ Hz), 4.76 (q, 1H, $J=6.6$ Hz) 7.25-7.35 (m, 5H); ^{19}F NMR δ -80.63 (t, 3F, $J=10.5$ Hz), 116.76 (q, 2F, $J=10.5$ Hz), 126.22 (s, 2F); ^{13}C NMR δ 13.41 (s), 24.39 (s), 60.45 (s), 126.41 (s), 127.17 (s), 128.59 (s), 143.78 (s); フッ素の結合した炭素とそれに隣接した炭素4種が、フッ素原子核とのカップリングのため明確ではなかった。

MS 315 (M, 0.6), 300 (M-CH₃, 2.3), 105 (100).

【0020】実施例1

(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチルアミン塩酸塩

シッフ塩基1aを2等量のDBUに溶解し、19度Cで4時間反応させた後、シリカゲルカラムを用いてDBUを除いた。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒でシリカゲルから溶出した後に、溶媒を留去して、(R)-N-(1-フェニルエチリデン)-1-フェニル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを12:1の幾何異性体の混合物として得た。Rf 0.34 ^1H -NMR (CDCl_3) δ , 主生成物: 2.18 (s, 3H), 5.08 (q, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.27-7.53 (m, 8H), 7.92-7.95 (m, 2H); ^{19}F -NMR (CDCl_3) δ -74.90 (d, $J=7.5$ Hz); 副生成物: 2.44 (s, 3H), 4.68 (q, 1H, $J=7.7$ Hz); 芳香核部分の吸収については主生成物の影響ではっきりしなかった。

^{19}F -NMR (CDCl_3) δ -74.34 (d, $J_{\text{HF}}=7.7$ Hz). MS 277 (M, 53.2), 109 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$: C, 69.31; H, 5.0

9; N, 5.05; F, 20.55. Found: C, 69.52; H, 5.12; N, 4.93; F, 20.39.

【0021】得られた幾何異性体混合物(262mg, 0.95mmol)を3mlのエーテルに溶解して得られた溶液に、2mlの4NHClを加えて室温で攪拌した。反応が完結したことをTLCで確認後、水層を分け取り、エーテルで洗浄した。水層を減圧下で蒸発乾固して、結晶状の塩酸塩を収率95%で得た。[α] D₂₅-16.45 (c 0.75, EtOH) ^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$, 3/1) δ 5.17 (d, 1H, $J_{\text{H-F}}=7.5$ Hz), 7.56 (s, 5H); ^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$, 3/1) δ -72.69 (d, $J_{\text{H-F}}=7.5$ Hz).

【0022】鏡像体過剰率は、3, 5-ジニトロベンゾイルアミド誘導体としてHPLCで決定した。すなわち、上で得た塩酸塩を3mlのジクロロメタンに溶解後、トリエチルアミン(288mg, 2.84mmol)を加え良く攪拌した。得られた溶液に3, 5-ジニトロベンゾイルクロリド(240mg, 1.04mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液を加え、室温で20分間攪拌後、エバポレーターで濃縮し、さらに真空中で乾燥して結晶状の生成物を得た(収率97%)。

Rf 0.68 (n-hexane/AcOEt 3/1); ^1H -NMR (acetone-d₆) δ 6.03 (quin, 1H, $J_{\text{HH}}=8.7$ Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.38 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=8.7$ Hz), 8.99 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=2.4$ Hz), 9.06 (t, 1H, $J_{\text{HH}}=2.4$ Hz). ^{19}F -NMR (acetone-d₆) δ -72.30 (d, $J_{\text{HF}}=8.7$ Hz). MS 369 (M, 2.6), 349 (M-HF, 100).

【0023】SUMICHIRAL OA-4500を用いたHPLC [hexane/dichloroethane/ethanol 60/30/10, $I=254:18.47$ 分 (S)-鏡像体, 20.84分 (R)-鏡像体 (主成分)] で求めた鏡像体過剰率は87% eeであった。

【0024】生成物の絶対配置については、遊離の(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチルアミンの旋光度より決定した。すなわち、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチルアミン塩酸塩(4.8g, 21.3mmol)に20mLの乾燥エーテルと4.3gのトリエチルアミン(21.3mmol)を加え良く攪拌した。10時間後に生じたトリエチルアミンの塩酸塩を濾過により除いた。濾液を減圧下で濃縮乾固して遊離のアミンを得た(3.85g, 95.7%)。bp 66~68°C (2mmHg):

$[\alpha]_{D^{25}} -17.72$ (c 3.44, EtOH) (81% ee by HPLC); (S)-鏡像体に対する文献値: $[\alpha]_{D^{25}} +24.11$ (c 12.0 EtOH) (ref. 10a), (R)-2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチルアミンに対する文献値: $[\alpha]_{D^{20}} -21.6$ (c 3.1, EtOH) (ref. 10b); $^1\text{H-NMR}$ d 1.76 (br. s, 2H), 4.39 (q, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.26-7.45 (m, 5H); $^{19}\text{F-NMR}$ d -77.22 (d, $J_{\text{HF}}=7.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ d 57.91 (q, $J_{\text{CF}}=29.9$ Hz), 125.68 (q, $J_{\text{CF}}=281.4$ Hz), 127.81 (s), 128.68 (s), 128.96 (s), 135.45 (q, $J_{\text{CF}}=1.2$ Hz).

【0025】実施例2

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニルイソプロピルアミン塩酸塩

シッフ塩基1bを実施例1と同様に2等量のDBUを用いて異性化を行い、(R)-N-(1-フェニルエチリデン)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニルイソプロピルアミンを10:1の幾何異性体の混合物として得た。(4b): Rf 0.36; as a 10:1 mixture of geometric isomers. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d, 主生成物: 1.55 (s, 3H), 3.03, 3.28 (ABX, 2H, $J_{\text{AB}}=13.2$ Hz, $J_{\text{AX}}=2.4$ Hz, $J_{\text{BX}}=10.5$ Hz), (4.25 (dq d, 1H, $J_{\text{HH}}=10.5$ Hz, $J_{\text{HF}}=6.8$ Hz, $J_{\text{HH}}=2.4$ Hz), 7.11-7.41 (m, 8H), 7.69-7.73 (m, 2H). $^{19}\text{F-NMR}$ d -75.30 (d, $J_{\text{HF}}=6.8$ Hz); 副生成物: 2.24 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.81 (m, 1H); 芳香核部分の吸収については主生成物の影響ではっきりしなかった。 $^{19}\text{F-NMR}$ d -74.89 (d, $J_{\text{HF}}=7.1$ Hz). MS 291 (M, 3.4), 276 (M-Me, 26.5), 159 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}$: C, 70.09; H, 5.54; N, 4.81; F, 19.56. Found: C, 70.21; H, 5.59; N, 4.75; F, 19.39.

【0026】得られた幾何異性体混合物を実施例1と同様に加水分解して、結晶状の塩酸塩を収率93%で得た。 $[\alpha]_{D^{25}} +22.19$ (c 1, EtOH) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) d 3.25, 3.43 (ABX, 2H, $J_{\text{AB}}=14.7$ Hz, $J_{\text{AX}}=6.6$ Hz, $J_{\text{BX}}=7.6$ Hz), 4.31 (dq d, 1H, $J_{\text{H-H}}=7.6$, $J_{\text{H-F}}=7.1$, $J_{\text{H-H}}=6.6$ Hz), 7.30-7.43 (m, 5H),

9.05 (br. s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CD_3CN) d -71.39 (d, $J_{\text{H-F}}=7.1$ Hz).

【0027】得られた塩酸塩を実施例1と同様にして、3, 5-ジニトロベンゾイルアミド誘導体、N-(3, 5-ジニトロベンゾイル)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニルイソプロピルアミンに変換した(収率94%) Rf 0.69 (n-hexane/AcOEt 3/1); $^1\text{H-NMR}$ (acetone-d6) d 3.03, 3.32 (ABX, 2H, $J_{\text{AB}}=14.4$ Hz, $J_{\text{AX}}=3.6$ Hz, $J_{\text{BX}}=11.7$ Hz), 5.12 (dd q d, 1H, $J_{\text{HH}}=11.7$ Hz, $J_{\text{HH}}=9.9$ Hz, $J_{\text{HF}}=6.8$ Hz, $J_{\text{HH}}=3.6$ Hz), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=9.9$ Hz), 8.80 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=2.1$ Hz), 9.01 (t, 1H, $J_{\text{HH}}=2.1$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (acetone-d6) d -74.66 (d, $J_{\text{HF}}=6.8$ Hz). MS 383 (M, 2.6), 172 (100).

【0028】SUMICHIRAL OA-4500を用いたHPLC [hexane/dichloroethane/ethanol 60/30/10, $I=254:17.25$ 分 (S)-鏡像体, 21.68分 (R)-鏡像体(主成分)]で求めた鏡像体過剰率は87% eeであった。

【0029】実施例3

(R)-1, 1, 1-トリフルオロイソプロピルアミン塩酸塩: シッフ塩基1cを実施例1と同様に1.5等量のDBUを用いて異性化を行い、(R)-N-(1-フェニルエチリデン)-1, 1, 1-トリフルオロイソプロピルアミンを12:1の幾何異性体の混合物として得た。Rf 0.26 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d, 主生成物: 1.35 (d, 3H, $J=6.9$ Hz), 2.28 (s, 3H), 4.17 (sep, 1H, $J_{\text{HH}}=J_{\text{HF}}=6.9$ Hz), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 2H). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) d -77.66 (d, $J_{\text{HF}}=6.8$ Hz); 副生成物: 1.20 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 2.35 (s, 3H), 3.79 (sep, 1H, $J_{\text{HH}}=J_{\text{HF}}=6.6$ Hz); 芳香核部分の吸収については主生成物の影響ではっきりしなかった。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) d -76.65 (d, $J_{\text{HF}}=6.6$ Hz). MS 215 (M, 24.8), 200 (M-Me, 43.1), 104 (100).

【0030】得られた幾何異性体混合物を実施例1と同様に加水分解して、結晶状の塩酸塩を収率94%で得た。 $[\alpha]_{D^{25}} -2.94$ (c 1, MeOH); $[\alpha]_{D^{25}} -4.24$ (c 1, EtOH)

H), ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$, 3/1) δ 1.49 (dq, 3H, $J_{\text{H-H}}=6.9$, $J_{\text{H-F}}=0.6$ Hz), 4.08 (dd, 1H, $J_{\text{H-H}}=6.9$, $J_{\text{H-F}}=6.7$ Hz); ^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$, 3/1) δ -75.67 (d, $J_{\text{H-F}}=6.7$ Hz).

【0031】得られた塩酸塩を実施例1と同様にして、3, 5-ジニトロベンゾイルアミド誘導体、N-(3, 5-Dジニトロベンゾイル)-1, 1, 1-トリフルオロイソプロピルアミンに変換した(収率91%)。Rf 0.55 (n-hexane/AcOEt 3/1); ^1H -NMR ($\text{MeCN}-d_3$) δ 1.48 (d, 3H, $J_{\text{HH}}=7.2$ Hz), 4.95 (ddq, 1H, $J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, $J_{\text{HH}}=9.8$ Hz, $J_{\text{HF}}=7.1$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=9.8$ Hz), 9.01 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=2.1$ Hz), 9.05 (t, 1H, $J_{\text{HH}}=2.1$ Hz). ^{19}F -NMR ($\text{MeCN}-d_3$) δ -78.08 (d, $J_{\text{HF}}=7.1$ Hz). ^{13}C NMR ($\text{MeCN}-d_3$) δ 12.98 (q, $J_{\text{CF}}=2.0$ Hz), 47.45 (q, $J_{\text{CF}}=31.4$ Hz), 121.50 (s), 125.85 (q, $J_{\text{CF}}=280.8$ Hz), 127.97 (s), 127.20 (s), 136.73 (s), 148.81 (s), 163.10 (s). MS 307 (M, 3.2), 86 (M-HF, 100).

【0032】SUMICHIRAL OA-4500を用いたHPLC [hexane/dichloroethane/ethanol 60/30/10, I=254:9.997分 (S)-鏡像体, 15.142分 (R)-鏡像体(主成分)]で求めた鏡像体過剰率は98% eeであった。

【0033】実施例4

シッフ塩基1dを実施例1と同様に1.5等量のDBUを用いて異性化を行い、(R)-N-(1-フェニルエチリデン)-1, 1, 1-トリフルオロイソブチルアミンを16:1の幾何異性体の混合物として得た。Rf 0.27 ^1H -NMR δ : 主生成物: 1.91 (td, 3H, $J=7.5$ Hz, $J=0.6$ Hz), 1.86, 1.97 (ABXY, 2H, $J_{\text{AB}}=13.5$ Hz, $J_{\text{AX}}=3.9$ Hz, $J_{\text{BX}}=8.9$ Hz, $J_{\text{AY}}=J_{\text{BY}}=7.5$ Hz), 2.29 (s, 3H), 4.02 (ddq, 1H, $J_{\text{HH}}=8.9$ Hz, $J_{\text{HF}}=7.0$ Hz, $J_{\text{HH}}=3.9$ Hz), 7.39-7.42 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 2H). ^{19}F -NMR δ -74.84 (d, $J_{\text{HF}}=7.0$ Hz). 副生成物: 0.76 (td, 3H, $J=7.5$ Hz, $J=0.6$ Hz), 2.38 (s, 3H), 3.63 (m, 1H); 芳香核とメチレン(ABXY)部分の吸収については主生成物の影響ではつき

りしなかった。er. ^{19}F -NMR δ -74.60 (d, $J_{\text{HF}}=7.1$ Hz). MS 229 (M, 6.8), 214 (M-Me, 58.9), 104 (100).

【0034】得られた幾何異性体混合物を実施例1と同様にして加水分解した後、塩酸塩を単離することなく、3, 5-ジニトロベンゾイルアミド誘導体、N-(3, 5-ジニトロベンゾイル)-1, 1, 1-トリフルオロイソブチルアミンに変換した(収率98%)。Rf 0.63 (n-hexane/AcOEt 3/1); ^1H -NMR ($\text{MeCN}-d_3$) δ 1.02 (td, 3H, $J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, $J_{\text{HH}}=0.6$ Hz), 1.79 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=9.2$ Hz), 8.99 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=2.1$ Hz), 9.07 (t, 1H, $J_{\text{HH}}=2.1$ Hz). ^{19}F -NMR ($\text{MeCN}-d_3$) δ -74.73 (d, $J_{\text{HF}}=7.1$ Hz). ^{13}C NMR ($\text{MeCN}-d_3$) δ 10.18 (s), 21.54 (q, $J_{\text{CF}}=1.96$ Hz), 53.80 (q, $J_{\text{CF}}=30.1$ Hz), 122.49 (s), 126.58 (q, $J_{\text{CF}}=280.4$ Hz), 128.94 (s), 127.20 (s), 137.54 (s), 149.76 (s), 164.69 (s). MS 321 (M, 9.7), 306 (M-CH₃, 3.1), 75 (100).

【0035】SUMICHIRAL OA-4500を用いたHPLC [hexane/dichloroethane/ethanol 60/30/10, I=254:8.617分 (S)-鏡像体, 14.800分 (R)-鏡像体(主成分)]で求めた鏡像体過剰率は87% eeであった。

【0036】実施例5

シッフ塩基1eを実施例1と同様に1.5等量のDBUを用いて異性化を行い、(R)-N-(1-フェニルエチリデン)-(5, 5, 5, 4, 4, 3, 3-ヘプタフルオロ-2-ペンチル)アミンを得た。Rf 0.31; ^1H -NMR δ : 1.36 (dd, 3H, $J=6.6$ Hz, $J=0.6$ Hz), 2.28 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.81-7.84 (m, 2H). ^{19}F -NMR δ -81.44 (dd, $J=11.9$ Hz, $J=8.5$ Hz), 118.74, 125.62 (ABm, 2F, $J_{\text{AB}}=275.5$ Hz), 125.03, 126.79 (ABXY, 2F, $J_{\text{AB}}=291.0$ Hz, $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=12.2$ Hz, $J_{\text{AY}}=7.1$ Hz); ^{13}C -NMR δ 13.39 (m), 15.03 (s), 57.13 (dd, $J_{\text{CF}}=20.1$ Hz, $J_{\text{CF}}=26.8$ Hz), 125.31 (m), 126.95 (s), 126.32 (s),

128.90 (m), 130.25 (s), 140.17 (s), 167.01 (s). MS 315 (M, 12.6), 300 (M-CH₃, 12.6), 146 (M-C₃F₇, 100).

【0037】得られ化合物を実施例1と同様にして加水分解した後、塩酸塩を単離することなく3,5-ジニトロベンゾイルアミド誘導体、N-(3,5-ジニトロベンゾイル)-5,5,5,4,4,3,3-ヘプタフルオロ-2-ペンチルアミンに変換した(収率91%)。

R_f 0.26; ¹H-NMR (MeCN-d₃)
 δ 1.02 (dm, 3H, J_{HH}=7.2 Hz), 5.15 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J_{HH}=8.7 Hz), 8.96 (d, 2H, J_{HH}=2.1 Hz), 9.06 (t, 1H, J_{HH}=2.1 Hz).
¹⁹F-NMR δ -80.34 (t, J=10.5 Hz), 118.73, 120.97 (ABm, 2F, J_{AB}=278.9 Hz), 125.06 (dd, 2F, J=15.5 Hz, J=7.1 Hz); ¹³C-NMR δ 13.92 (m), 46.88 (dd, J_{CF}=21.9 Hz, J_{CF}=27.0 Hz), 110.23 (m), 116.30 (m), 122.49 (s), 128.90 (m), 128.88 (s), 137.62 (s), 149.77 (s), 163.88 (s). MS 407 (M, 0.6), 195 (100).

【0038】SUMICHIRAL OA-4500を用いたHPLC [hexane/dichloroethane/ethanol 60/30/10, I=254:7.117分 (S)-鏡像体, 8.247分 (R)-鏡像体(主成分)]で求めた鏡像体過剰率は97% eeであった。

【0039】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明は、含フッ素カルボニル化合物と不斉な一級アミンである(S)-または、(R)-1-フェニルエチルアミンを縮合したシッフ塩基にDBUなどの適当な有機塩基を作用させて、不斉[1,3]プロトンシフト反応を行い、得られた互変異性体イミンを酸加水分解することで、酵素反応類似の不斉トランスアミノ化反応を行うことを特徴とする、含フッ素カルボニル化合物から不斉含フッ素アミンを製造する方法に係るものであり、本発明によれば、酵素反応類似の不斉トランスアミノ化反応を行うことにより、含フッ素カルボニル化合物を出発原料として、不斉な含フッ素一級アミンが、温和な条件下で容易かつ高収率で、しかも高い不斉収率で合成することが可能である。得られる不斉な含フッ素アミン化合物は、それ自体で生理活性を有する有用な物質を提供するだけでなく、光学純度決定試薬としても応用出来る。さらに、医薬、農薬、あるいは液晶のようなファインケミカルの合成中間体としても重要である。